



TITLE:

AstrobiologyとChronomics 宇宙のリズムを映すヒトのリズム: 生命の質と寿命へのspin-offs(第3回 電磁場と生体への影響-分子機構と総合評価の検討-)

AUTHOR(S):

大塚, 邦明

CITATION:

大塚, 邦明. AstrobiologyとChronomics 宇宙のリズムを映すヒトのリズム: 生命の質と寿命へのspin-offs(第3回 電磁場と生体への影響-分子機構と総合評価の検討-). 物性研究 2006, 86(5): 648-658

ISSUE DATE:

2006-08-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/110568>

RIGHT:

Astrobiology と Chronomics

宇宙のリズムを映すヒトのリズム: 生命の質と寿命への spin-offs

東京女子医科大学附属第二病院内科

大塚邦明

はじめに

血圧や心拍をはじめとする、ひとの様々な生理学的現象は、数理学的にはリズム・カオス(非線形現象)・トレンド(加齢・妊娠・疾病・治療等)から構成されている。演者らはこの各々を構成する数理学的基本単位を、ゲノムに対応してクロノム(chronome)と呼び、この学問体系をクロノミクス(chronomics)と称している。生命は地球上に誕生して以来、数十億年をかけて様々な自然現象、宇宙現象の振動に適応し、体内に時計機構を獲得した。そこでこの講演では、生活の質と寿命の向上にクロノムがどのような関わりをもっているか、クロノミクスの最近の進歩を紹介しつつ、その将来を展望する。

1. アストロバイオロジーと時間生物学

背景: アストロバイオロジー(Astrobiology)という概念は 2000 年、NASA がもちいた新しい学問体系である。Halberg らはこの第 1 回研究会に出席し、アストロバイオロジーと時間生物学(Chronobiology)との連携と発展が大切であることを主張し、その 1 分野としてクロノアストロバイオロジーなる概念を提唱した(註1)。宇宙線をスペクトル解析すると、24 時間周期だけではなく、7 日周期、30 日周期、365 日周期等、生命現象にみられるすべての周期性が抽出される。生命が宇宙のリズムに適応し、時計機構を獲得したと考えられている所以の 1 つである。

このような観点から、演者らは宇宙と生命との関わりを実証する試みとして、地磁気と心拍変動との関連を検討してきた。

目的: 生体時計の同調因子として最も強力なのは光であるが、われわれは地磁気変動もその一つとして注目している。一方、心拍変動は、自律神経機能の評価としてだけでなく、疾病予後、生命予後の指標として用いられている。そこで地磁気変動が心拍変動に及ぼす影響を知ることができれば、地磁気が人体にどのように影響しているのか、あるいはそのメカニズムを解明する手がかりともなり得ると考えられる。地磁気の影響が強いオーロラ圏では、生体に及ぼす地磁気振動の影響が最も大きいと推測される。そこで、亜北極圏に在住する健常者に 7 日間連続ホルター心電図を記録し、地磁気擾乱が心拍変動に如何なる影響を及ぼすかを調査した(研究1)。続いて、地磁気擾乱を模した人工磁場を健常人に長時間曝露したときに、心拍変動にどのような影響が発来するかを調査した(研究2)。

対象と方法：北緯 70 度に位置するノルウェー Alta 市(北緯 69 度 56 分、東経 23 度 22 分)在住の若年健常者(19 名 21～54 歳、男性 15 名、女性 4 名)に対し、2チャンネルホルター心電計(フクダ電子社製 SM-28,)を用い心電図を連続 7 日間記録した。地磁気は Alta 市近郊の Tromsø 大学オーロラ天文台(北緯 69 度 39 分、東経 18 度 56 分)で観察した全磁力、水平成分、鉛直成分、伏角、偏角の 1 分ごとの連続記録を用いた(研究1)。

次いで、最大強度約 30nT、周波数 0.0016Hz の人工的な超低周波 (ULF 波) への連続曝露(または擬似曝露)が心拍変動に及ぼす影響を検討した。磁気シールド・ルームの中に木製ベッド(幅 90cm、長さ 200 cm) 3台を設置し、超低周波電磁場を発生させるための半径 92 cm のヘルムホルツ・コイル対を、被験者のベッドを左右両側から挟むように設置し、被験者 2 名に、6つの異なる時間に、毎週8時間の ULF 波曝露(あるいは擬似曝露)を行った。それに引き続き16時間を同ベッド上で過ごした、経時的に心拍変動の変化を観察した(研究2)。

結果：地磁気擾乱の日に 18 症例の平均心拍数は有意に上昇し、TF は有意に低下した。心拍変動周波数領域の各指標の平均値を比較すると、ULF ($p=0.0074$)、VLF ($p=0.0188$)、LF ($p=0.0344$)も地磁気擾乱により有意に抑制された。HF も抑制される傾向にあったが、LF/HF の変化は明らかではなかった。地磁気擾乱の心拍変動応答には光環境依存性が観察され、TF、ULF、LF 成分の地磁気擾乱による抑制は明暗周期の得られる季節 (D/L 群) にのみ有意であった。VLF 成分は明暗周期の得られる季節 (D/L 群)、明暗周期の消失した季節 (D/D or L/L 群) のいずれにおいても地磁気擾乱により抑制された。地磁気擾乱の程度と心拍変動応答には、dose-response 反応がみられ、TF、ULF、VLF 成分の応答は地磁気変動が弱くなるほど段階的な減衰を示した。地磁気擾乱に誘引される心拍 1/f ゆらぎの異常には長時間応答特性が観察された。心拍 1/f ゆらぎの勾配 β ($n=8$) は、前日が-1.0906、当日が-1.2445、翌日-1.2118、翌々日-1.1973 で、その影響は 2 日後まで持続した($p<0.0001$) (研究1)。

ULF 波電磁場 8 時間曝露の心拍変動への影響は、2例中1例でのみ、VLF 成分、LF 成分の有意な減少と 1/f ゆらぎ勾配の急峻化が観察された。また、19:00 からと 7:00 からの電磁場曝露が心拍変動に対して有効であり、3:00 からと 23:00 からの曝露は無効であった(研究2)。

考察：地磁気擾乱が生体に及ぼす影響は古くから多くの研究がなされており、心筋梗塞や偏頭痛、脳卒中などの発症との関連を含め、人体への影響も報告されている。Halberg らはモスクワにおける地磁気擾乱に関連した惑星間空間磁場の南北成分 B_z の変動と心筋梗塞の発症との関連を検討し、 B_z が変動した翌日と翌々日に有意に心筋梗塞発症が増加することを示した。本研究では、地磁気変動がヒトの心拍変動に影響すること、その効果には dose dependent 応答があり、明暗周期の得られる季節において最も強いことが観察された。ヒトは何らかの磁気受容機構を有しており、その受容機構には光が関連することが示唆される。また、地磁気が HF や LF 等の自律神経機能の指標よりも、TF、ULF、VLF 等の生命予後の指標により明瞭な影響を及ぼすことは、地磁気研究が時間生物学の分野のみならず、今後の生命科学の研究分野の1つとして重要であることを示している。

ULF 波電磁場への長時間(8時間)暴露の結果から、ULF 波の生体への効果には、個人差・曝露時刻による違い(概日変動)があることが推測された。

2. クロノミクスの立場からみた医学、時間診断と時間治療

背景: 最近、生体リズムは時計遺伝子によって発現されていることが明らかにされ、ヒトでもその染色体座位が明らかにされた。24 時間周期の時計発振は、時計遺伝子の転写の negative feedback 機構により生み出される。時計遺伝子の転写レベルの振動は、細胞・神経核・神経相互連関の各レベルで増幅・安定化が繰り返され、ついには自律神経・内分泌機能をはじめ、睡眠覚醒周期等の各種生理学的行動の生体リズムとして発現される。

視床下部視交叉上核(suprachiasmatic nuclei, 以下 SCN)が生体時計と考えられている。SCNには数万個のニューロンが存在するが、この核の細胞をばらばらにして培養すると、1つ1つの細胞全てが別々の24時間周期を示していることが明らかにされている。遺伝子レベルでの発振は、negative auto-feedback 機構による時計遺伝子の転写制御が基本である。すなわち、時計遺伝子は自身のコードするタンパクが negative 因子となり、自身の転写を抑制する。振動周期(約 24 時間)は negative 因子の産生から抑制までの過程の、時間のずれの大きさによって決定され、リミットサイクルが形成される。転写を促進する positive 因子が存在し、翻訳された negative 因子が周期的に positive 因子に抑制をかけることによって、継続する24時間振動が発現される。この遺伝子レベルの発振が、細胞レベル、神経核レベル、器官・個体レベルと順次、リズム現象が増幅・安定化されて行くことが興味深い。

目的: 心拍変動を例にとり、生体现象のクロノミクスを検討する。心拍変動は自律神経(主に副交感神経)活動の指標、あるいは、疾病予後・生命の指標として臨床応用されている。一方、生体の制御系特性は本来非線形であり、線形解析に基づくこの指標には限界があるとされ、最近、心拍変動の非線形解析を試みる報告が散見されるが、その標準化は十分ではない。

そこで健常者を対象に心拍変動の線形・非線形解析(クロノミクス)を実施した。心拍変動の周期性には多重の時間構造が存在する。これらの周期性は生後どれくらいの年齢から見いだされるのであろうか。生後25日から29歳までの健常男児・男性を対象にして、心拍変動にみられる成長の過程を検討した(研究1)。ついで、20歳から97歳までの健常男女を対象に、各種心拍変動を解析した(研究2)。

対象と方法: 生後25日から97歳までの男女 333 名を対象に、ホルター心電図を実施し、クロノミクスの要素(クロノム)として、MemCalc/Chiramを用いて時間領域解析・周波数領域解析・非線形解析の各種項目を解析した。

結果: 成長に伴うリズム発現時期の解析から、心拍変動 VLF 成分・LF 成分・HF 成分のサ

ーカディアンリズムは3歳以降に、1/f ゆらぎは 10 歳以降に出現することが見いだされた(研究1)。

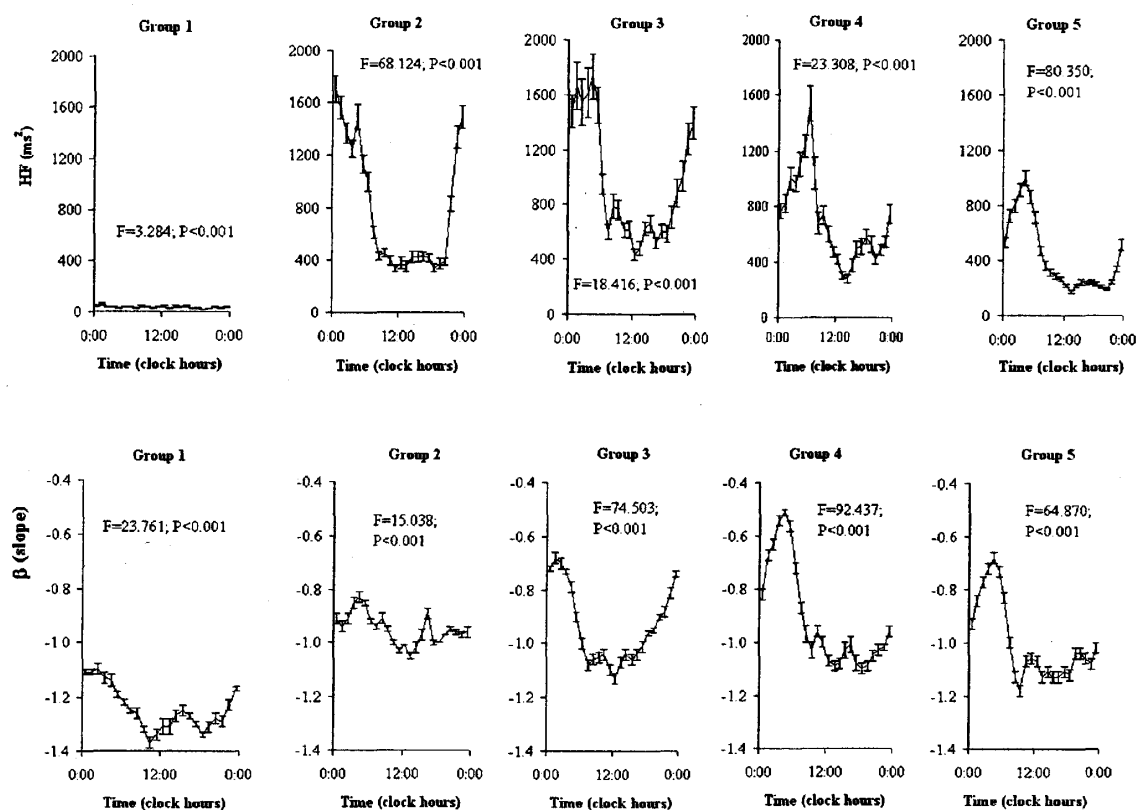


図1 成長にともなうHF成分(上段)と1/f ゆらぎ(β)(下段)のサーカディアンリズム。

グループ1:生後1ヶ月の乳児、グループ2:幼稚園・小学生、グループ3:中学生、グループ4:高校生、グループ5:大学生。

生後1ヶ月の乳児は呼吸が速く、心拍変動解析では十分な自律神経機能の評価ができない。そのためHF成分の値が極めて小さく、サーカディアンリズムの有無も評価できない。方法論の限界である。心拍変動解析に十分な呼吸と心拍との連関が発現してくる、グループ2(幼稚園児)から、HF成分に明瞭なサーカディアンリズムが観察されるようになる。(図上段)

一方、心拍変動1/f ゆらぎ解析の結果は、HF成分のそれとは異なる。生後1ヶ月の乳児のβは-1.0よりも小さく(絶対値は大きく)、1/f ゆらぎに近い振る舞いをする時間帯が多いことが特徴である。幼稚園児(グループ2)のβは-1.0となり1/f ゆらぎが出現するが、まだサーカディアンリズムは観察されない。中学生(10-14歳、グループ3)になってはじめて、心拍変動1/f ゆらぎにサーカディアンリズムが観察されるようになる。その生理学的意義についてはまだ十分な解析がなられておらず、不明である。(図下段)

青年期以降は、加齢とともに心拍変動は低下する。図2は副交感神経活動を表すとされる心拍変動pNN50の、図3は生命予後の指標として利用されることが多い心拍変動SDNNの、加齢に伴う変化を示した断面調査の解析結果である。いずれも加齢とともに心拍変動が低下している。

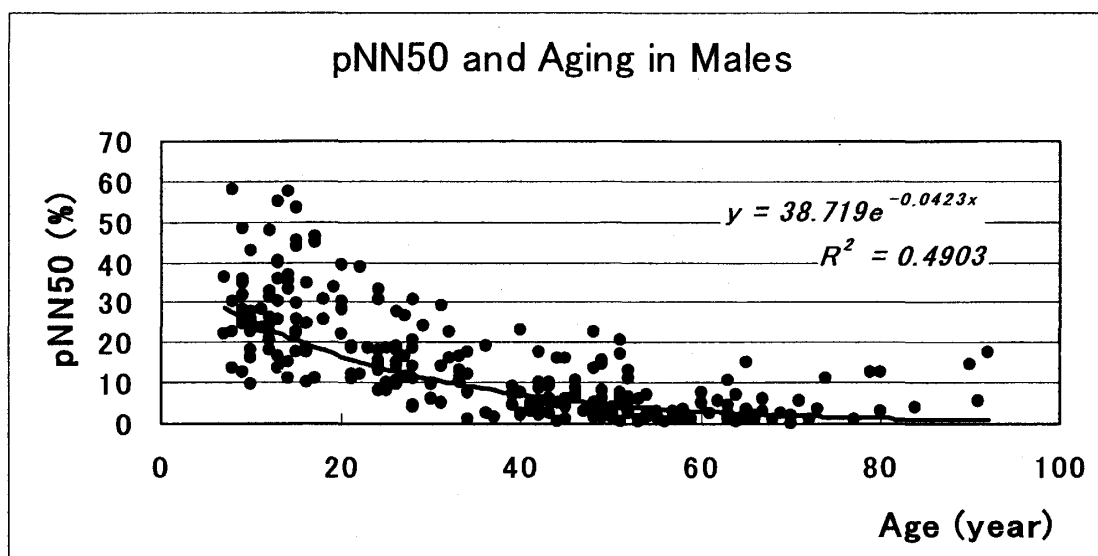


図2 加齢に伴う心拍変動 pNN50 の減衰

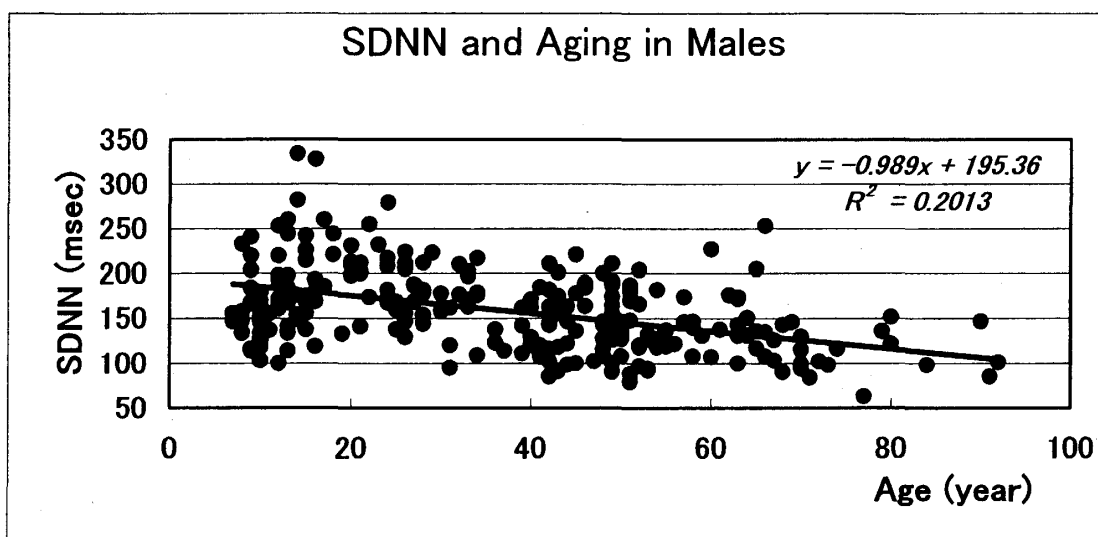


図3 加齢に伴う心拍変動 SDNN の低下

次いで、男女別に 24 時間当たり・昼夜別の、心拍のゆらぎ解析の結果を附表 1-5 に呈示した（研究2）。各々、年齢・性別の基準値として、臨床応用されることを期待する。

考察：心拍変動には時間構造が存在する。明瞭なサーカディアンリズムがみられることはよく知られているが、演者等は、ホルター心電図と唾液中メラトニン・コーチゾルの 11 日間連続記録の成績から、1/f ゆらぎをはじめとする心拍変動各種の測定値に、統計上有意の7日（すなわち、168 時間）周期と 3.5 日（すなわち、84 時間）周期が存在することを報告している。心拍変動は月曜～火曜に最も小で、次いで木曜～金曜にも小さくなる1週間の変動性を示すが、メラトニン・コーチゾル濃度も、月曜と木・金曜に高いことから、両者は連関して変動していると推測される。その他、演者らは、心拍

変動が四季とともに変化することを報告している。心拍の $1/f$ ゆらぎ機能は夏季に低下し、心臓副交感神経機能は冬に減弱する。すなわち、心拍変動にみられる多重の時間構造は、いずれも内分泌系あるいは自然環境等との関わりをもちつつ変動している。心臓機能の把握には、文化人類学的立場をも踏まえた、総合的機能評価が必要であることをうかがわせる。

3. 地域住民を対象とした Health Watch 健診と長寿健診: LILAC 研究

3.1 Health Watch 健診

背景: 急性心筋梗塞、心臓性突然死、脳梗塞などの発症にサーカディアンリズムが観察されることは数多く報告されている。朝の6時から正午の間に多いと報告され、朝血圧が急激に上昇することがその引き金になると推測されている。最近 Kario らは、24 時間の自由行動下血圧で観察した早朝血圧上昇が、脳梗塞の独立した予測指標であることを報告した。一方、心血管系事故の発症には1週間の変動性もあり、月曜日に多いと報告されているが、自由行動下血圧で血圧の1週間変動性を評価した報告は少ない。そこでこの研究では、7日間連続して24時間血圧を記録し、血圧の1週間変動性を評価した。

方法: 北海道 U 町の地域住民 175 名を対象に、血圧記録計(TM-2431、A&D 社)を木曜日の10:00~14:00 に装着し、昼間 30 分間隔、夜間 60 分間隔で7日間連続記録した。第1日(木曜)は、装着から翌朝起床時までとし、第2日(金曜)は、金曜日の起床時から翌朝の起床時までとした。以下、第3~7日(土曜から水曜)は、第2日目と同様に定義し、得られた7つの区間に分類し、週日と血圧値との関係を検討した。起床後から3時間の血圧平均値を「早朝血圧」、早朝血圧と睡眠中の血圧平均値(睡眠時血圧)との差を「血圧モーニングサージ」と定義した。覚醒時血圧と睡眠時血圧から夜間の血圧下降度を計算し、収縮期血圧のそれが10%未満の場合を non-dipping と定義した。

結果: 40 人が脱落し、135 名から7日間記録が得られた。その内訳は、年齢 56.6 歳、男性 43.7%、BMI24.4、喫煙者 23.7%、降圧剤服用 31.9%であった。第1日(木曜)の覚醒時血圧は、収縮期血圧と拡張期血圧のいずれも、その他の週日に比し有意に高値であった。一方、睡眠時血圧には有意差がみられなかった。月曜日の覚醒時血圧は、収縮期血圧と拡張期血圧のいずれも、日曜日に比し有意に高値であったが($p<0.01$)、月曜日の睡眠時血圧は、収縮期血圧と拡張期血圧のいずれも、日曜日と有意差がみられなかった。

図4は早朝血圧と血圧モーニングサージの1週間の変動を示す。月曜日の早朝血圧は、収縮期血圧と拡張期血圧のいずれも、日曜日に比し有意に高値であった($p<0.01$)。月曜日の血圧モーニングサージは、金曜、土曜、日曜、水曜に比し、有意に高値であった(図4)。non-dipping は金曜と月曜に比し、土曜と日曜に多く観察された。

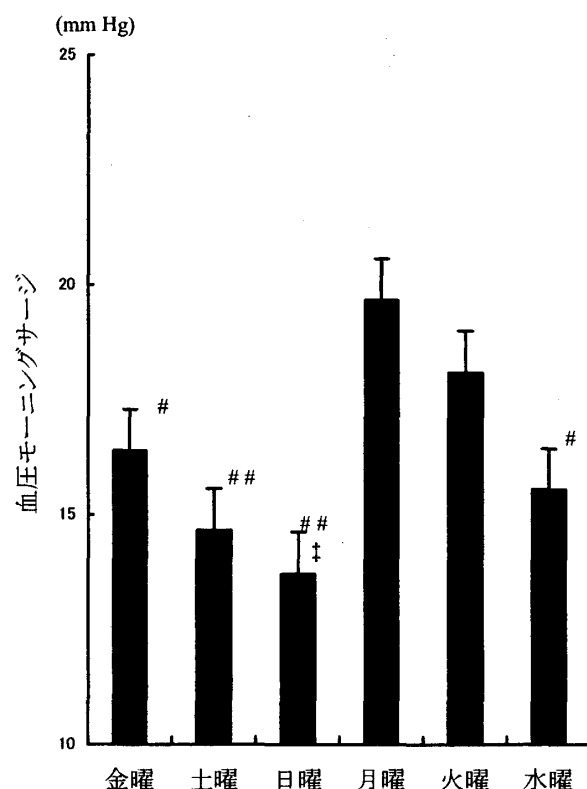


図4 血圧モーニングサージに、月曜に高い1週間の変動(月曜血圧上昇効果、すなわちマンデイ サージ)が観察される。

考察：自由行動下血圧は高血圧の診断と管理に有用であり、診療所血圧に比し、標的臓器障害や心血管系合併症との、相関が強いことが報告されている。自由行動下血圧のほとんどは24時間記録であるが、正確な高血圧の診断と降圧治療の詳細な評価には、24時間では十分ではないとの指摘もある。この研究では「不慣れ効果」が観察され、その他の週日6日間に比し、第1日の覚醒時血圧が有意に高値であった。これまでの報告でも、記録開始後の数時間の血圧値がその日の平均値よりも上昇していることが報告されている。

「月曜血圧上昇効果」は、覚醒時血圧と早朝血圧にだけ観察され、睡眠時血圧には見られなかった。身体活動、精神的ストレス、生活習慣などが血圧値に影響することは、よく知られている。労働日の血圧が休息日のそれよりも、高いことも報告されている。多くの人々は日曜に休息し、仕事のストレスから解放されるが、一方、職場にもどる月曜は、休息から仕事への気分変換に、精神的ストレスを感じる事が少なくない。

月曜日の血圧モーニングサージは、木曜以外のいずれの週日に比較しても、有意に高値であった。血圧モーニングサージには、神経体液性概日リズム、交感神経活動、覚醒反応に伴う血管収縮などの、病態生理学的機序との関わりが推察されている。これまで血圧モーニングサージと、標的臓器障害や心血管系合併症との関連が報告されている¹⁾²⁾が、この研究では血圧モーニングサージが、月曜に明瞭なピークを示すことが観察された。

心血管系事故が月曜に多いとの疫学調査があり、他の曜日に比し月曜に心筋梗塞発症が20%、心臓性急死が18.3%多いこと、脳梗塞も月曜に多いことが報告されている。今回観察された覚醒時血圧の月曜上昇や、血圧モーニングサージの月曜ピーク現象は、これら心血管系事故が月曜に多いことの原因の1つとして、重要な役割を担っているのかもしれない。

3.2 長寿健診: LILAC 研究

背景と目的: 最近、高齢者では ADL 機能が生命予後の重要な指標であることが報告され、血圧変動と認知機能との関連が注目されている。そこで演者らは、地域在住の老年後期高齢者群(75歳以上)を対象として、Longitudinal Investigation for Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) 研究を開始した。高齢者住民に生活スタイル・薬剤・介護予防等の介入を実施することにより、認知機能と心拍変動、血圧変動、血管の硬さとの関連を調査した。

対象と方法: 2000年7月より、北海道 U 町(高齢化率 30%)における 75 歳以上の地域住民 298 名を対象に毎年、血圧、BMI、ADL 機能(Up & Go, Functional Reach, Button test)、認知機能(MMSE, HDSR, Kohs)、心拍変動(SDNN, VLF, LF, HF, LF/HF, ApEn, Alpha)、容積脈波法による上腕-足首脈波速度(baPWV)、ABI、頸動脈内膜中膜厚(IMT)、上腕動脈血管抵抗(BAR)、心エコー図(A 弁M 弁石灰化, E/A, EF, LVMI)、ANP・BNP、ならびに血液尿検査を追跡調査し、Cox 比例ハザード回帰にて総死亡・心脳血管死の要因を解析した。

相関関係・偏相関係数を順次解析し、統計上有意($p < 0.05$)であった項目を用いて、多変量解析により baPWV に寄与する要因を抽出した。すなわち、重回帰分析で得られた回帰係数が有意($p < 0.05$)である場合に、baPWV と直接的な関係を有する要因とした。

次いで、75 歳以上(平均 79.6 歳)の住民 115 名につき、2000 年の健診時の成績から心血管機能を3群に分類した。すなわち、収縮期血圧(>160 , $140-159$, <140)、心拍数(>80 , $70-79$, <70)、心拍変動 VLF 成分(<800 , $800-1000$, >1000)の3つの指標を用いて、各々を 3, 2, 1 点で評価し、3つの指標の合計スコアが 4 点以下を正常群、5-6 点を軽度異常群、7 点以上を異常群に分類した。

結果:

(1) 地域高齢者住民における心血管系合併症発症の予測と予防: 2004 年 11 月まで追跡期間 1578 日の間に 30 名が死亡し、うち心脳血管死は 9 名であった。総死亡に関わる要因として、性(男) ($p < 0.005$)、年齢 ($p < 0.05$)、BMI ($p < 0.05$)、仰臥位拡張期血圧 ($p < 0.01$)、baPWV ($p < 0.05$)、IMT ($p < 0.05$)、BAR ($p < 0.01$) が抽出された。一方、心脳血管死に関わる要因は、年齢 ($p < 0.05$)、baPWV ($p = 0.0005$)、IMT ($p < 0.05$)、MMSE ($p = 0.05$)、HDSR ($p < 0.005$)、心拍変動 LF/HF 比 ($p < 0.05$) で、その相対リスクと 95%信頼区間は、各々、年齢(5 歳: 1.859, 1.008-3.427)、PWV(200 cm/s: 1.335, 1.147-1.553)、MMSE(3 点: 0.684, 0.478-0.977)、HDSR(3 点: 0.653, 0.493-0.864)であった。baPWV に観察された相対リスクは年齢ならびに HDSR で補正しても有意であった(200 cm/s: 1.302, 1.110-1.525, $p < 0.005$, ならびに 1.933, 1.300-2.874, $p < 0.005$)。

(2) 生活スタイル・薬剤・介護予防等の介入の効果：2年間の介入の結果、心血管機能異常群ではMMSEとHDSRは改善傾向を示した(24.6 vs. 26.0, $p=0.06$, 23.8 vs. 25.9, $p=0.04$)。一方、心血管機能軽度異常群ではMMSEのみ(23.4 vs. 25.7, $p=0.005$)、心血管機能正常群では統計上有意の改善はみられなかった。心血管系機能のスコアは、心拍変動のSDNN、SDANN、pNN50、LF、HF成分と負の相関を示し($p<0.0001$)、PWVと正相関を示した($p<0.01$)。

考察：総死亡の要因としては、従来から報告されている年齢・性・血圧とともに、大動脈・頸動脈・上腕動脈の血管の硬さの関わりが示された。一方、心脳血管事故の要因としては、容積脈波法による上腕-足首脈波速度(baPWV)の関わりが大きく、年齢・自律神経機能・認知機能・心機能等とは独立した心脳血管死の予後の指標であることが示された。

演者らはすでに7日間ABPを実施した壮年(40~74歳)地域住民194例を対象として、多変量解析によりbaPWVと直接的な関係を有する説明変数(生活スタイル・血圧・生化学検査)を分析し、統計上有意の項目として、年齢、BMI、QOL(健康)、いびきの期間、寝つき迄の時間、SBP・DBPの7日間平均値、SBP dipの7日間平均値、血清総コレステロール値を報告している。加えて今回の検討から、75歳以上の高齢者住民における、baPWVに寄与する要因として、HDSR($p<0.0005$)、MMSE($p<0.0005$)、BNP(<0.001)、HR(<0.001)、IMT(<0.005)、Up&Go($p<0.005$)、LF/HF比($p<0.005$)、QTc($p<0.01$)、Functional Reach($p<0.01$)、心拍変動VLF成分(<0.05)、GDS($p<0.05$)、BAR($p<0.05$)、年齢($p<0.05$)が抽出された。baPWVを改善するための介入の方策として、心不全・動脈硬化・心拍変動の改善を図るとともに、ADL機能・抑うつへの対策が必要であることが推察される。

75歳以上の高齢者住民に2年間の生活スタイル・薬剤・介護予防等の介入を実施した結果、認知機能の改善が観察された。身体柔軟性、歩行の安定性と指先の細かい運動能力等のADL機能は加齢とともに低下して行くものの、認知機能は介入により改善しうることが見出された。なかでもこの改善が心血管機能軽度異常群に、より顕著に観察されたことは、注目に値する。たとえ、すでに動脈硬化度の進展が見いだされる高齢者であっても、血圧管理を十分に行えば、認知機能の改善が得られることを示唆する貴重な成績と言えよう。

おわりに

宇宙にみられる様々な変動性に調和して、ヒトは生体リズムの発信装置を、生体時計として脳の視床下部に育んだ。生体リズムには、多重構造(time structures)として存在するリズムとフラクタル・複雑性とともに、加齢・妊娠・疾病・治療等の時間の流れ(trend)が含まれる。本来、生体は非線形であるため、疾病を診断し治療するに際しては、通常の数理的解析法だけではなく、ここに紹介したクロノミクスの概念を応用することが望ましい。すなわち、背景疾患、既往歴や家族歴、治療の内容、疾病の安定性等だけにとどまらず、生活スタイル、ADL機能、さらには自然環境や宗教、貧困等、文化人類学的背景をも考慮した、総合的機能評価の意義は大きい。

註1 アストロバイオロジーと生体リズム追求の法則

時計遺伝子の発見により、ヒトを含む地球上の生物は全て、宇宙に存在する時系列の規則性に適応して、その所産として、QOLのありかたを確立したと推察されるに至った。サーカディアンリズムをはじめとする様々な周期性がそれである。さまざまな時系列解析の結果を、医学に応用するに際して、どのような姿勢が望まれるか、クロノアストロバイオロジーの生みの親 Halberg 教授にお尋ねした。24 時間周期以外のさまざまな生体リズムについての今後の医学のあり方についての大変貴重な医学哲学でもあり、ここに紹介する。

生体リズム追求の法則

法則1) 生物界に存在する周期性は、全て自然界にも存在すると考えよ。

データを分析し、新しい周期性を見いだしたとき、私たちはその周期とほぼ同じリズムが自然界に存在するか否かを探索しなければならない。もしそれが自然界に存在しない場合には、例えば 1960 年代に発見されたヒトの尿中 17-KS に観察された生物学的 free-running week のような7日周期の新しい周期性の場合は、それが太古の昔に存在した7日周期(あるいは3.5日周期)が、現在も存続していると考えるのが1つの考え方である。或いは、この7日の新しく見出された周期は、ダーウィンの適応的進化を補うような形で内的に統合的進化が生じ、その内部からの要求に対応した所産として生じたものだと考えることもできるかも知れない。Halberg らは、59 年間の地磁気 Kp の周期性解析から約 6.75 日の周期性を見出したが、それまでは長年の間、7日周期は後者の生体内部からの内的統合的進化の機構に基づくと言う仮説を提唱してきた。現在、この地磁気 Kp の周期性は 130 年間の aa の解析からも、同様の(しかし、正確に一致しているわけではないが)周期成分の存在が確認されている。

法則2) 自然界に存在する周期性は、全て生物界にも存在すると考えよ。

自然物理学において見出されている周期性は、たとえ古代の文書に記載されている事実であっても、生物界においてもそれに相当する周期性が存在すると考えて探索すべきである。例えば、地球物理学で見出されている地磁気の半年周期 (circa-semiannual rhythmicity)は、てんかん重積発作発症の周期性の発見につながったと言う事実がある。さらに 1995 年には、ヒト視床下部視交叉上核の vasopressin ニューロンに半年周期の活動性が見出されている。

法則3) 自然界に counterpart を見いだす努力を惜しむな。

自然界に見出されない生物学的周期性は、生命の進化の過程において(あるいは、偶然の突然変異によって)消滅してしまった可能性がある。しかし、大切なことは、今日まだ見出されていないとしても、それはいまだ見出されていない周期性であって、明日は証明され得るという可能性を忘れてはならない。注意深く、自然界の counterpart を見出す努力が必要である。

Halberg らの研究グループは、一定の時間間隔で、一定のカロリー食を与えと言うプロトコールで、若年者9名の生体リズムを観察し、8 時間周期性を示す生理機能を見いだした。1 時間毎に採血した血中コーチゾルには明瞭な circadian rhythm が観察されたが、一方、endothelin-1には 24 時間の周期性は見られず、統計上有意の 8 時間周期

性(circa-octohoran rhythm)が観察された。8時間の周期性の存在は、その他、通常の状態では mouse の耳から採取した endotheliocytes の population density や、豚門脈の melatonin 濃度にも見いだされている。

Halberg 教授は全ての周期性の発生は、ダーウィンの適応的進化とともに、それを補うような形で内的に統合的進化が生じ、その内部からの要求に対応した所産として生じるという仮説概念を忘れてはならないと述べている。この法則3は、法則1、法則2と同様に、内的に統合的進化が生じるという事実が、近い将来、何らかの形で明らかにされることであろう。例えば、160年前に Gaussにより出版された地磁気偏角(magnetic declination)と地球緯度についての記載を、Halberg 教授、Cornelissen 教授とともに議論している時のことであるが、筆者は偶然、偏角の変化に8時間周期が見出されることに気づいた。8時間周期も自然界に counterpart をもつ可能性が十分にあることを示唆している。

法則4) ヒト(を含む生命)は、(胎内を含む)成長と発育の過程において、生物学的周期の消長を再演する「生きた化石」である。

7日の周期性は、生後1ヶ月まで見られる。例えば、ヒトにおいても未熟児で生まれた新生児の血液 pH を連続モニタリングすると、pH は24時間の変動幅に比し、7日の変動幅が著しく大きい。しかし、この著しく大きい Circaseptan / Circadian Ratio は、成長とともに約 20%にまで小さくなって行く。Crayfish (ザリガニ)では、ヒトやラットあるいはブタよりも1週間の周期性を、より正確に観察することができる生物であり、Crayfish の locomotor activity は生後6ヶ月まで。明瞭な7日周期を示すことが報告されている。

法則5) 血管内皮に観察される8時間の周期性は、生命現象におけるクロノスとカオスをつなぐ重要な手がかりである。

8時間の周期性(circaoctohoran features)は 24 時間周期の3等分に相当する。上述の如く、特殊な状況下で発見された Endothelin-1 にみられる8時間の周期が、最近の研究で、通常状況下でも substance P や他の vasoactive substances においてもみられることが明かにされてきた[19]。クロノスとカオスの重要な接点で、血管内皮をその接点の場として、8時間の周期性として抽出できる可能性は、今後、大いに期待できる側面であろうと考えられる。クロノスとカオスの相互補完的な局面が、基本的な circadian system physiology の3番目の調和周期性(the third harmonic、すなわち8時間周期)に反映されているか否かは、現在の大きな主題である。